

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1919-1920. — N° 223

DES ICTÈRES
AU COURS DU TRAITEMENT
PAR LE NOVARSÉNOBENZOL

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 1^{er} Juin 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

L. CHAMPIONET

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Médecin aide-major de 2^e classe

Né à Vesoul, le 20 Janvier 1894



IMPRIMERIE DUCROS & LOMBARD

Rue Pasteur, VALENCE

1920

DES ICTÈRES AU COURS DU TRAITEMENT
PAR LE NOVARSÉNOBENZOL



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DES ICTÈRES
AU COURS DU TRAITEMENT
PAR LE NOVARSÉNOBENZOL

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 1^{er} Juin 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

L. CHAMPIONET

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Médecin aide-major de 2^e classe

Né à Vesoul, le 20 Janvier 1894



IMPRIMERIE DUCROS & LOMBARD

Rue Pasteur, VALENCE

1920

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ. DOYEN
J. LEPINE. ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE, PIERRET, BEAUVISAGE
LACASSAGNE, MORAT, TESTUT, POLLOSSON (M.).

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER.
Cliniques chirurgicales	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.	BARD.
Clinique ophtalmologique.	TIXIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BERARD.
Clinique des maladies mentales	FABRE.
Clinique des maladies des enfants.	ROLLET.
Clinique des maladies des femmes	NICOLAS.
Physique biologique. Radiologie et Physiothérapie.	LEPINE (J.).
Chimie biologique	WEILL.
Chimie organique et toxicologie	POLLOSSON (A.).
Matière médicale et Botanique.	CLUZET.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	HUGOUNENQ.
Anatomie	MOREL.
Anatomie générale et Histologie	MOREAU.
Physiologie	GUIART.
Pathologie interne	LATARJET.
Pathologie et Thérapeutique générales	POLICARD.
Anatomie pathologique	DOYON.
Médecine opératoire	COLLET.
Médecine expérimentale et comparée	MOURIQUAND.
Médecine légale	PAVIOT.
Hygiène.	X.
Thérapeutique	ARLOING (F.).
Pharmacologie	Et. MARTIN.
	COURMONT (P.)
	PIC.
	FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Maladies des oreilles, du nez et du larynx	MM. LANNOIS.
Pathologie externe	VALLAS.
Maladies des voies urinaires	ROCHET.
Propédeutique et gynécologie	CONDAMIN.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale.	MM. BARRAL,	agréé
Chirurgie infantile.	NOVE-JOSSERAND,	—
Accouchements.	COMMANDEUR,	—
Embryologie	X.	—
Anatomie topographique.	PATEL,	—
Botanique	BRETIN,	—
Chirurgie expérimentale	VILLARD	—
Clinique infantile	X.	—
Déontologie et médecine professionnelle	X.	—

AGRÉGÉS

MM. BARRAL COMMANDEUR NEVEU-LEMAIRE LAROYENNE VORON NOGIER	MM. BRETIN LERICHE THEVENOT Léon TAVERNIER. CADE. GUILLEMARD	MM. GARIN SAVY FROMENT THEVENOT (Lucien) PIERY COTTE	MM. DUROUX chargés des fonctions BONNAMOUR, SARVONAT, FAVRE. ROUBIER. GRAVIER.
--	--	--	---

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM.

ROQUE, président ; PIC, assesseur ; FROMENT, LUCIEN THÉVENOT, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

En faible témoignage d'affec-
tion profonde et de gratitude
filiale.

A MA FIANCÉE

AUX MIENS ET A MES AMIS

A LA MEMOIRE DE MES CAMARADES
MORTS AU CHAMP D'HONNEUR

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROQUE

Professeur de Clinique Médicale
Officier de la Légion d'Honneur

Nous le remercions du grand honneur qu'il nous fait en acceptant aujourd'hui la présidence de notre thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CORDIER

Médecin des Hopitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et guidé de ses conseils; qu'il veuille bien accepter l'hommage de notre très sincère reconnaissance.

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ
ET DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

INTRODUCTION

Dans ces dernières années, les ictères de la syphilis ont sensiblement augmenté de fréquence, et cela précisément à l'époque où le traitement de la syphilis mettait largement en œuvre les divers composés arsenicaux. L'attention vient d'être attirée à nouveau sur cet accident, à la suite de récentes discussions à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris et à la Société de Dermatologie.

C'est qu'en effet l'apparition de l'ictère au cours de la cure au novarsénobenzol a été interprétée de diverses façons.

Monsieur Milian s'est fait le défenseur de l'origine syphilitique pure de ces ictères ; dans une série de mémoires, il a essayé de démontrer que l'ictère post-novarsénobenzolique n'est pas de nature toxique, mais de nature syphilitique, et que, par conséquent, il est logique, dans ces cas, de poursuivre le traitement arsenical, malgré l'apparition de la jaunisse.

Pour d'autres auteurs (MM. Hudelo, Sicard), au contraire, dans la grande majorité des cas l'ictère est incontestablement d'origine toxique. Et il relève

d'une action nocive de l'arsenic sur la cellule hépatique. De cette pathogénie découle naturellement une thérapeutique absolument opposée à la précédente et qui consiste en la suspension immédiate et absolue du traitement novarsenical.

Après avoir discuté la pathogénie de ces ictères, et fait à chacune des deux théories la part qu'il nous semble lui revenir, nous apportons à l'appui de la seconde deux observations inédites, dont l'une que nous devons à l'obligeance de M. le Professeur Policard, fournit sur cette question des documents histochimiques particulièrement intéressants.

Etiologie

Fréquence. — Les ictères constituent un accident plutôt rare au cours du traitement par le 914, comme le montrent les chiffres suivants.

Lévy Bing, en 1912, rapporte deux cas sur 550 injections ; Milian, en 1914, sur 800 malades, réunit 17 observations d'ictère, soit 2,175 pour 100. Sur ces 17 cas, 5 sont observés au cours du traitement et 12 apparaissent après le traitement, de six semaines à huit mois.

Golay, en 1918, observe 32 cas sur 114 malades, statistique assez élevée, l'auteur, il est vrai, comprenant dans ce chiffre de simples subictères ayant disparu en 2 ou 3 jours.

Enfin M. Sicard, avec ses internes Haguenau et Kudelski rapporté à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, en octobre 1919, 5 cas survenus dans le traitement de plus de 150 malades atteints de syphilis nerveuse chronique : un cas ayant pris naissance à la fin du traitement, 4 cas ayant débuté de la 4^e à la 6^e semaine après la cessation thérapeutique.

Nature du Produit. — On sait qu'on peut distinguer deux grandes catégories d'arsénobenzols :

1° L'arsénobenzol proprement dit (606, Salvarsan) ou dioxydiarnino-arsénobenzol, insoluble dans l'eau pure, et qu'il faut dissoudre dans une grande quantité d'eau additionnée de soude ;

2° Le 914 et les produits voisins : néosalvarsan, novarsénobenzol Billon, Galyl, etc..., produits solubles dans une petite quantité d'eau. Ce sont des sels de l'arsénobenzol dans lesquels le produit surajouté, ou « chaîne latérale » est généralement un produit soufré complexe.

Or, l'ictère semble beaucoup plus fréquent avec ces derniers produits spontanément solubles dans l'eau, qu'avec l'ancien 606. (Quelques cas, à la suite de l'emploi de ce dernier, ont cependant été rapportés par Rille, Pinkus, Woelsch, Hofman, Ravaut, Cain, Milian). Pour Lacapère, le groupe arsénobenzol ne serait pas ictérogène ; les accidents toxiques au contraire, étant fréquents avec les sels solubles, la toxicité serait attribuable à la chaîne latérale sou-dée secondairement.

En tout cas, les divers composés organiques arsenicaux utilisés jusqu'à ce jour, ont tous à leur actif des ictères ; et si, le plus souvent, il s'agit du 914 ou de produits spontanément solubles, peut-être est-ce par suite de l'extension de leur emploi et de leur utilisation de plus en plus fréquente, au détriment du 606, beaucoup plus difficile à manier.

D'autre part, si l'on envisage un produit déterminé, il semble que l'on se trouve parfois en pré-

sence de lots plus aptes que d'autres à provoquer des accidents. Ces lots seraient ictérigènes. Comment expliquer autrement, en effet, les 40 à 50 cas, observés par M. Hudelo, en décembre 1914, à la suite de l'utilisation d'un salvarsan d'une certaine série, et ne se reproduisant plus quand on change la série utilisée ?

Quantité du produit injecté. — L'apparition de l'ictère a été notée à la suite d'injections de doses très variables de néosalvarsan. Tantôt, en effet, on l'a vu survenir après l'emploi de doses modérées et même minimales (0,45 à 1 gr.), tantôt, au contraire, à la suite d'un traitement intensif et l'administration de quantités relativement élevées de médicament (10 à 15 gr.).

Date d'apparition. — Les ictères novarsenicaux peuvent s'observer à toutes les périodes de la syphilis : en pleine période secondaire, au cours d'une syphilis tertiaire, d'une parasymphilis, et même chez des malades non syphilitiques, mais soumis pour une raison quelconque à un traitement arsenical. (Observation de M. Sicard).

Quant au moment d'apparition de l'ictère au cours du traitement, il semble que l'on puisse distinguer les ictères précoces et les ictères tardifs.

a) Dans les faits d'ictère précoce, il est indispensable de distinguer deux cas :

1° L'ictère de la crise nitritoïde. Celui-ci a des caractères très tranchés. La crise nitritoïde est immédiate ; elle débute pendant l'injection ou très peu de temps après ; les accidents sont d'emblée sérieux, dramatiques ; ils ressemblent à ce que nous connaissons aujourd'hui sous le nom de crises anaphylactiques. L'ictère peut faire partie de ce syndrome, mais il ne constitue qu'un détail du tableau clinique. Ces accidents ne sont ni syphilitiques, ni arsenicaux ; on doit les considérer comme le résultat de réactions entre molécules organiques complexes, comme le sont celles de l'arsénobenzol d'une part, celles du sang, d'autre part. Lorsque ce shock sanguin est intense, il s'accompagne de troubles multiples du métabolisme ; l'ictère peut apparaître. Il s'agit d'ailleurs d'ictère léger urobilinurique, plutôt même de réaction hépatique.

Nous éliminons cet ictère survenant au cours de la crise nitritoïde ; il faut, en effet, le considérer comme un syndrome anaphylactique qui atteint le foie, et le distinguer de l'ictère proprement dit, bien individualisé en clinique ;

2° L'ictère précoce, qui évolue comme une entité morbide et survient après les deux ou trois premières injections.

b) L'ictère tardif. Il apparaît longtemps après le début du traitement, souvent même alors que celui-ci est terminé. On le voit survenir en effet en moyenne 2 à 3 mois après la cure, rarement après 1 mois ou 5 et 6. Quelques observations d'ictère extrê-

mement tardif ont cependant été rapportées. (Chevallier et Paillard).

Influence d'une prédisposition hépatique. — Il y a lieu d'en tenir grand compte, et M. Queyrat a justement insisté sur la prédisposition que peut créer un état hépatique antérieur (alcoolisme, tuberculose, paludisme) sur l'apparition de l'ictère de l'arsénobenzol. La cellule hépatique déjà malade ne peut résister à l'apport toxique consécutif au traitement et traduit sa défaillance par l'apparition de l'ictère.

Cependant très souvent l'ictère survient sans que la clinique ait pu décèler l'insuffisance fonctionnelle du foie.

Pathogénie

La pathogénie de l'ictère apparaissant au cours du traitement par le 914 est diversement interprétée par les auteurs, et deux théories sont en présence à ce sujet : pour les uns l'ictère serait d'origine purement syphilitique ; pour d'autres, au contraire, la toxicité de l'arsenic serait seule en cause et il s'agirait d'un ictère toxique. Il va sans dire que nous laissons de côté l'ictère consécutif à des injections massives et manifestement excessives de sels arsenicaux. L'intoxication dans ce cas est nette ; elle s'accompagne des autres symptômes de l'intoxication par l'arsenic, et la pathogénie ne fait alors de doute pour personne.

1^{re} théorie. — *L'ictère, dit du néosalvarsan, est un ictère syphilitique.* — Monsieur Milian est partisan de la 1^{re} théorie. Après avoir admis l'origine toxique de cet accident, il reprend l'étude de cette question en 1914 et, analysant les observations qu'il avait recueillies jusque là, il croit pouvoir modifier radicalement la conception de ces ictères.

Pour lui, en effet, l'ictère précoce est le fait d'une réaction d'Herxheimer hépatique, et la manifestation, sous l'influence de la médication, d'une infection syphilitique locale.

L'ictère tardif est une hépato-rechute. Le traitement ayant été insuffisant, le spirochète a persisté en certains points et la lésion peut y prendre une grande activité.

Les arguments suivants militent en faveur de cette théorie :

— L'apparition de l'ictère est plus souvent tardive qu'immédiate, et ce fait n'est guère conforme à ce que l'on constate ordinairement dans les intoxications.

— De plus, l'ictère est comparable aux paralysies faciale, oculaire, par exemple, qui sont des neuro-récidives. Tous deux surviennent à la même époque. M. Milian rappelle les luttes qui ont été soutenues pour faire admettre ces dernières dont personne ne discute plus aujourd'hui l'existence.

— D'autre part, ces ictères, dit du salvarsan, ont été fréquemment observés chez des sujets qui, pour une raison ou pour une autre, ont subi un nombre insuffisant d'injections ou des doses trop faibles. Par contre, quelques-uns de ces malades ont pu recevoir plus tard des doses plus élevées, en séries plus prolongées, sans accidents.

— Enfin, un argument de haute valeur est la guérison de l'ictère par la continuation du traitement antisypilitique. S'il s'agissait d'un ictère toxique, on devrait au contraire constater une aggravation

des accidents et une recrudescence des symptômes. Et M. Milian apporte à l'appui de sa conception une série d'observations, dans lesquelles on note la disparition de l'ictère par la continuation de la cure. De même M. Esbach, dans les *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris* (25 décembre 1919) mentionne 2 cas d'ictères chez des syphilitiques qui guérirent sans accidents par l'emploi du novarsénobenzol.

2° *théorie.* — *L'ictère post-novarsénobenzolique est un ictère toxique.* — La théorie précédente est loin d'être admise par tout le monde. Bien au contraire. Beaucoup d'auteurs considèrent l'ictère comme tributaire de l'imprégnation arsenicale et la syphilis comme tout à fait étrangère à de telles manifestations hépatiques. Un certain nombre de faits et d'arguments viennent plaider en faveur de cette conception.

1° Les travaux de MM. Morel, Mouriquand et Policard ont fait la preuve de la fixation élective du 606 sur les viscères et en particulier sur le foie.

Expérimentalement, l'injection de 0 gr. 10 de salvarsan à un rat amène quelques heures plus tard des lésions non douteuses du foie, qui, constatées à l'autopsie, consistent en transformations vacuolaires des cellules et modifications des mitochondries: qui deviennent poussiéreuses et diffuses. Le dosage de l'arsenic contenu dans le foie des animaux en expérience, permet de constater la quantité relativement élevée de ce toxique, qui s'est fixée au niveau du parenchyme hépatique.

Cliniquement, les intoxications aiguës arsenicales donnent lieu à de graves lésions hépatiques : nécrose, dégénérescence graisseuse, lésions que l'on retrouve dans tous les cas d'ictères arsenicaux graves, ayant abouti à des constatations nécropsiques. Quant au dosage de l'arsenic, il a pu être fait dans quelques cas, en particulier dans notre observation n° IV et il a donné les résultats suivants : 0 gr. 00008 pour 100 gr. de foie, la quantité normale étant de 0 gr. 000005, d'après les recherches de M. Bertrand (Bulletins de la Société Chimique : 1901-1902).

2° Très souvent on voit l'ictère apparaître chez un malade qui est soumis à un traitement arsenical depuis un ou deux mois ; il serait surprenant d'observer des ictères syphilitiques chez ces spécifiques, qui subissent un traitement intensif. On ne peut non plus invoquer une réaction de Herxheimer, celle-ci se produisant ordinairement dès les premières injections. D'autre part, il est assez difficile d'admettre la pullulation de tréponèmes dans un organe comme le foie, qui est précisément à ce moment gorgé d'arsenic.

3° Mais il n'y a pas que chez les syphilitiques que cet ictère a pu être constaté. M. Sicard rapporte un cas d'ictère apparu chez une femme non syphilitique et traitée par le 914 dans un but de sédation d'une hémiplégie à la phase de contracture (Bulletins de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, n° 28). La nature toxique de la jaunisse ne semble pas ici pouvoir être mise hors de doute.

4° Tirant toujours argument des effets de la thérapeutique dans le traitement de l'ictère, M. Sicard cite également 5 autres observations. Parmi celles-ci, 4 ictères post 914 ont guéri naturellement par le simple régime lacto-végétarien et des laxatifs salins, ou par des médications antidotes de l'arsenic, en tout cas sans adjonction d'aucun traitement antisypilitique. Dans un 5° cas, il s'agissait d'un paralytique général ; chez ce malade, malgré l'apparition de l'ictère, signal d'alarme, on n'avait pas interrompu le traitement (12 gr.). Des hémorragies profuses sont apparues et la mort est survenue au 15° gramme.

5° L'ictère peut d'autre part s'accompagner d'autres symptômes de saturation arsenicale. On s'accorde en effet à reconnaître que le 914 est susceptible de provoquer des érythèmes et de l'aréflexie achilléenne, ces phénomènes permettant de surveiller pour ainsi dire le degré d'imprégnation arsenicale de l'organisme. Pourquoi alors lui refuser un pouvoir réactionnel toxique vis-à-vis de la cellule hépatique ?

6° D'ailleurs ce pouvoir toxique se manifesterait par un trouble de la fonction uropoiétique. M. Sicard émet l'hypothèse qu'il serait peut-être possible de prévoir l'ictère tardif par la mensuration préalable du taux azotémique. Il a constaté en effet que le trouble de la fonction uropoiétique du foie, consécutif à l'apport arsenical, se traduisait, avant l'apparition de l'ictère, par une hypergénie uréique hépatique, décelée par l'hyperazotémie, qui peut dépasser le taux de 1 gr., sans que les fonctions rénales

puissent être incriminées dans le mécanisme de cette azotémie.

7° Quant à l'apparition tardive de l'ictère, elle n'incrimine en rien la nature toxique de celui-ci. Burnaschew trouve de l'arsenic dans le foie trois semaines après le traitement ; Ritter le décèle plus de 100 jours après 3 injections de salvarsan. Et d'autre part, Romme a montré récemment, dans une étude sur les ictères toxiques observés en Angleterre, chez les ouvriers manipulant le trinitro-toluène, que l'ictère pouvait survenir chez des sujets qui avaient quitté l'usine depuis deux mois. Ces faits montrent que l'arsenic peut rester longtemps fixé sur la cellule hépatique, et que certains toxiques sont susceptibles d'entraîner des effets tardifs, à longue échéance. On peut donc supposer que l'arsenic s'accumulant dans le foie, cet ictère tardif n'est que le témoin de l'élimination terminale de ce toxique.

8° Enfin il n'est guère possible d'expliquer, autrement que par l'action nocive sur le foie du produit arsenical employé, les ictères survenant en groupe pendant que l'on utilise un salvarsan d'une certaine série, et disparaissant à la suite du changement de la série utilisée. M. Hudelo rapporte ainsi une cinquantaine de cas d'ictères survenant en quatre semaines et ne se reproduisant plus ensuite avant plusieurs mois.

Comme on le voit, deux théories se trouvent en présence. Notons tout d'abord qu'elles ne s'excluent pas complètement l'une l'autre et que l'on pourrait

fort logiquement admettre une action combinée du médicament et de la syphilis, action qui se manifesterait d'autant plus facilement que le sujet présenterait une tare hépatique quelconque (alcoolisme, tuberculose, paludisme, etc.).

On peut cependant, à la suite de MM. Haguénau et Kudelski, faire une distinction entre les ictères précoces et les ictères tardifs.

Les premiers sont ceux qui apparaissent au cours d'une syphilis jeune, le plus souvent en pleine poussée secondaire, s'accompagnant la plupart du temps d'autres manifestations secondaires. La dose de toxique injecté est encore minime; le sujet est ordinairement indemne de toute tare hépatique antérieure, la syphilis est en pleine activité. La pathogénie de ces ictères est peut-être encore discutable; mais il semble bien que, dans ces conditions, on puisse assez souvent les considérer comme une manifestation de la spécificité.

Les ictères tardifs, qui d'ailleurs sont les plus fréquents, reconnaissent une toute autre cause et les arguments précédents plaident en faveur de leur origine toxique : argument toxicologique (hépatotropisme de l'arsenic), argument anatomique (lésions du foie au cours des intoxications arsenicales); argument étiologique (apparition dans les syphilis anciennes et en dehors de toute syphilis), argument d'analogie toxique (l'arsenic peut provoquer des érythèmes et de l'aréflexie achilléenne).

Symptomatologie

On peut, au point de vue symptomatologique, faire la même distinction qu'au point de vue pathogénique et décrire par conséquent, comme Golay l'a fait pour la première fois, semble-t-il (*Annales des maladies vénériennes*, janvier 1918) les ictères précoces et les ictères tardifs.

A) *Ictères précoces*. — C'est celui qui se rencontre au cours du traitement d'une syphilis en pleine efflorescence et pour laquelle le traitement arsenical a été institué afin d'amener une disparition rapide des accidents.

On peut en distinguer deux variétés :

1° Le subictère, d'une durée de 2 à 5 jours, se traduisant par de l'urobilinurie sans pigments et par une coloration normale des matières. Une guérison rapide est la règle.

2° L'ictère vrai se présentant comme un ictère catarrhal simple. L'incubation en est un peu plus longue que dans le cas précédent ; le début lent et pro-

gressif s'accompagne souvent de quelques troubles digestifs. Puis l'ictère s'installe ; il est généralisé à tous les téguments qui prennent la teinte caractéristique. Les matières sont décolorées ; les urines de couleur acajou contiennent des pigments et des acides biliaires normaux, ainsi qu'en témoignent les réactions de Hay et de Gmelin.

L'examen des autres appareils, en particulier du système nerveux, est négatif.

La température est peu élevée, dépasse rarement 38°. L'état général reste bon.

Cet ictère évolue progressivement. Les symptômes vont s'atténuant petit à petit et dans presque tous les cas la guérison survient en un temps variant de 3 à 6 semaines.

En résumé, ces ictères précoces sont généralement bénins et évoluent progressivement vers la guérison.

B) *Ictères tardifs*. — Ils ont été étudiés tout particulièrement par Golay, qui admet qu'ils surviennent en moyenne 2 ou 3 mois après la cessation du traitement. L'injection n'est suivie d'aucune réaction immédiate et le malade reste en bonne santé jusqu'à l'apparition des phénomènes hépatiques. On peut les observer soit chez des syphilitiques primaires ou secondaires, soit surtout chez des syphilitiques tertiaires, ou un cours d'affections parasymphilitiques, soit même chez des malades non syphilitiques.

Suivant l'intensité des accidents, Golay distingue 4 variétés de cet ictère :

1° La forme la plus atténuée est réalisée par le subictère, se révélant par la coloration jaunâtre des conjonctives et l'urobilinurie, forme bénigne, à pronostic favorable et à évolution rapide ;

2° L'ictère le plus fréquemment observé ressemble à l'ictère catarrhal, dont il présente l'évolution.

a) Période de début. Invasion. Le début est très variable. Parfois l'ictère n'est annoncé par aucun trouble ou seulement par des troubles minimes ; il n'y a en particulier, aucun signe d'intolérance vis-à-vis des injections d'arsénobenzol.

D'autres fois il existe une phase prodromique, comparable le plus souvent à celle de l'ictère catarrhal banal, telle qu'elle est décrite par MM. Castaigne et Chiray « signes ordinaires d'un embarras gastrique : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, langue saburrale, fatigue, courbature, léger mouvement fébrile vespéral ».

Le symptôme le plus constant est la fatigue, consistant en paresse à se lever le matin, paresse au travail physique et intellectuel, inappétence alors que les aliments sont digérés sans gêne.

La durée de cette période se montre très variable.

b) Période d'état. — L'ictère s'installe et aboutit à l'ictère franc généralisé. Il s'accompagne habituellement de cholurie et de décoloration des fèces ; cependant celle-ci peut être incomplète, ou même manquer totalement. L'hypercoloration des matières a été quelquefois signalée, mais l'ictère polycholique vrai est exceptionnel.

Les troubles dus à l'intoxication par les sels biliaires sont très variables (prurit, bradycardie). En tout cas les urines de quantité souvent légèrement réduite, contiennent des pigments et des sels biliaires.

A l'examen physique, le foie ne présente ordinairement pas de modifications ; quelquefois légère hypertrophie.

Les recherches destinées à mettre en évidence la valeur fonctionnelle du foie montrent souvent un certain degré d'insuffisance hépatique. L'épreuve de la glycosurie alimentaire a permis dans un cas à MM. Haguenau et Kudelski de mettre en évidence le passage du sucre dans l'urine. Même épreuve positive dans une de nos observations. De plus l'augmentation du taux de l'urée sanguine, signalée par M. Siccard, semble pouvoir être attribuée à un dysfonctionnement hépatique.

L'étude hématologique, en dehors de la cholestémie et de l'azotémie, permet de constater l'absence de troubles de coagulation sanguine, un équilibre leucocytaire normal, une résistance globulaire augmentée. Il ne s'agit donc pas d'un ictère hémolytique.

La fièvre manque souvent. Les troubles digestifs varient de la simple anorexie jusqu'à l'état nauséux, aux vomissements, à la diarrhée.

c) Evolution. — La période d'ictère est le plus souvent assez courte et dure de 15 jours à 1 mois. Elle peut quelquefois ne pas atteindre une semaine.

Les troubles digestifs disparaissent, l'appétit renaît, et si, dès que l'état des fonctions digestives le

permet, on alimente le malade, l'état général s'améliore rapidement et la convalescence est de courte durée.

OBSERVATION I

(publiée par MM. Chabrol et Khoury)

Femme de 38 ans, syphilitique depuis près de 16 ans. Elle ne s'est traitée que pendant quelques semaines, au début de sa maladie, par le sirop de Gibert. Seize ans plus tard, en mai 1918, ayant présenté une ulcération spécifique de la jambe droite, elle est soignée à l'hôpital Saint-Louis, par six injections intraveineuses de novarsénobenzol. Trois mois après, le 22 octobre 1918, elle présente un ictère jaune cuivre des plus intenses, qui correspond à une cholémie de 1 pour 5000. Les matières fécales sont franchement polycholiques. Les urines donnent la réaction de Ginelin. Il n'y a ni prurit, ni bradycardie. La résistance globulaire est exagérée ; le sérum ne renferme pas d'hémolysines. Le taux de l'urée sanguine est de 0 gr. 40. Au bout d'une quinzaine de jours, les selles se décolorent, le prurit apparaît et l'on a le tableau d'un ictère cholurique avec rétention. Le foie

est de volume normal ; par contre les dimensions de la rate sont sensiblement accrues.

La guérison est annoncée vers le 45^e jour par une crise polyurique.

OBSERVATION II

(Docteur Cordier. Clinique du Professeur Roque)

C. I., 25 ans, célibataire, contracte la syphilis en 1910. Chancre de la verge. Depuis le malade n'a pas représenté de nouveaux accidents.

Au mois de septembre 1912 reçoit une injection de 0,45 de novarsénobenzol, nécessité par l'imminence d'un mariage.

Deux semaines après l'injection, le malade, qui était resté jusqu'alors en bonne santé, remarque un œdème siégeant au niveau des malléoles et qui augmente peu à peu. Un médecin consulté trouve de l'albumine dans les urines.

Le 25 octobre 1912, c'est-à-dire un mois environ après l'injection de 914, le malade entre à l'hôpital, dans le service du Professeur Roque.

A l'examen, malade vigoureux, à aspect bouffi, avec un œdème assez marqué des membres inférieurs.

Au niveau de l'appareil pulmonaire, signes d'épanchement dans la plèvre à droite et à gauche.

Cœur : bruits réguliers, forts.

Urines : disque massif d'albumine.

Tube digestif : Foie normal à la palpation. Rate normale. Subictère.

Le 6 novembre. L'œdème a considérablement augmenté. Grosse ascite. Foie impalpable, mais l'ictère s'est installé et se manifeste par la coloration des muqueuses et des téguments. L'analyse d'urines, en plus d'un volumineux disque d'albumine, révèle la présence d'acides et de pigments biliaires. Le dosage de l'urée dans le sang montre une forte azotémie, 2 gr. 40. On donne au malade 2 gr. de théobromine par jour.

Le 27 novembre. L'ictère est très accusé. Le malade a présenté du hoquet, des vomissements. L'épreuve de la glycosurie alimentaire pratiquée est nettement positive. La température qui oscillait autour de 38°, monte jusqu'à 40°. L'ascite est considérable et on remarque un réseau veineux sous cutané très prononcé. Devant cet ensemble de symptômes, on pense que l'action toxique de l'arsenic a atteint aussi bien le parenchyme rénal que le parenchyme hépatique.

Le 6 décembre. L'œdème a presque disparu, mais l'ictère reste encore assez accusé. Le malade a considérablement maigri et a perdu 22 kgs depuis le 23 novembre.

Le 9 décembre. Les symptômes continuent à s'améliorer. L'ictère s'atténue progressivement et le 13 décembre l'analyse ne révèle plus que de l'urobiline dans les urines. Taux de l'urée dans le sang : 0 gr. 40.

Le 1^{er} janvier 1913. Plus d'albumine dans les urines. L'ictère a complètement disparu, le malade sort guéri.

Analyses d'urines pratiquées

(Par litre)

	Le 6-11-12	Le 19-11-12	Le 13-12-12
Densité	1.008	1.009	1.010
Résidu	19	20	22
Acidité en $\text{S O}_4 \text{H}_2$	0.34	0.49	0.49
Urée	3.27	4.06	6.44
Na Cl	1.97	1.70	3.60
P 2 O 5	0.75	1.10	0.90
Albumine	4	4	traces
Pigments et sels biliaires	+	+	—
Urobiline	+	+	+
Quantité d'urine en 24 heures	3.000	2.900	2.500

3° Quelquefois l'ictère s'accompagne d'une fièvre élevée, à grandes oscillations, avec des symptômes généraux très marqués : vomissements, diarrhée, etc... Ce sont des cas à pronostic plus réservé, mais pouvant également se terminer par la guérison.

4° Enfin, dans une dernière forme, on peut avoir un tableau analogue à celui de l'ictère gravé phosphoré. On peut distinguer :

a) Les ictères aggravés. Ils commencent comme un ictère banal ; puis à la période où normalement les symptômes généraux s'amendent et l'ictère s'atténue, apparaissent alors les troubles graves : hémorragies (d'ailleurs inconstantes), troubles nerveux. La mort survient en quelques jours dans le coma.

Il est des cas où l'on ne trouve aucune raison à cette aggravation. D'autres fois on peut attribuer

celle-ci à un événement pathologique concomitant : lithiase, grossesse avancée. Enfin l'augmentation considérable des doses thérapeutiques doit entrer en ligne de compte, comme dans l'observation du paralytique général de M. Sicard relatée plus haut.

b) L'ictère grave d'emblée. Plusieurs semaines après la fin d'une série de néosalvarsan apparaissent insidieusement quelques petits accidents qui n'inquiètent même pas le malade : fatigue modérée, teint blême, légère inappétence. Puis brusquement éclatent les accidents : convulsions par crises souvent tétaniformes, mydriase, coma progressif, mort en 24 heures. L'autopsie révèle une atrophie jaune aiguë du foie avec nécrose cellulaire.

Malgré l'extrême gravité des accidents, la guérison peut quelquefois survenir ; mais elle est d'une lenteur extrême, le malade reste ictérique pendant des semaines et l'état général se maintient grave. Puis, peu à peu, l'ictère s'améliore et après une série d'amélioration et d'alertes, la guérison survient au bout de plusieurs mois. La convalescence est longue et pénible.

OBSERVATION III

(Abatucci. — *Société de Pathologie Exotique*)

(Séance du 11 juin 1919).

Soldat G. P., 27 ans. Chancre de la verge, le 20 septembre 1918. En octobre, Bordet-Wassermann du sang

positif. On commence le traitement novarsenical le 1^{er} novembre. Du 1^{er} novembre au 21 décembre, c'est-à-dire en 7 semaines, on pratique en injections intraveineuses données tous les 5 jours les doses suivantes : 0,30 — 0,45 — 0,60 — 0,75 — et sept de 0,90. Dose totale : 8 gr. 40.

Six semaines après la fin du traitement, apparition d'un ictère pleiochromique qui va s'aggravant avec mort au 9^e jour, au milieu de phénomènes d'ictère grave (épistaxis, gingivorragies, délire et hyperthermie).

A l'autopsie, atrophie jaune du foie. Diffusion hémorragiques intestinales, surtout dans la région duodénale.

OBSERVATION IV

(*Prof. Policard*)

C. V., 28 ans. Contracte la syphilis en 1912. Chancres syphilitiques du fourreau avec lymphite dorsale de la verge et adénopathie bilatérale consécutive, le 12 juin 1912. L'examen microscopique révèle des tréponèmes.

Le malade a reçu le 2 juillet 1912 une injection de 0,30 de salvarsan, qui provoque une vive réaction. On le traite alors par l'huile grise.

Pendant la guerre, intoxiqué par les gaz, puis versé dans le service auxiliaire pour lésions bacillaires d'un sommet en 1916.

En 1919 le malade se fait pratiquer une nouvelle série de piqûres. 2 piqûres de 0,02 de biiodure de mercure par semaine pendant 3 semaines, courant septembre et 3 in-

jections de néosalvarsan, à raison de 1 par semaine : 0,30 — 0,30 — 0,45, la dernière remontant au 15 octobre.

Le 18 novembre, c'est-à-dire 4 semaines environ après la dernière injection de néosalvarsan, débutent les accidents suivants : bradychardie, poussée persistante d'urticaire, douleurs épigastriques, vomissements.

Le 27 novembre, apparition d'un ictère léger avec crises d'étouffement, angoisse précordiale, suivi quelques heures après de collapsus. L'ictère cutanéomuqueux s'accroît, les selles sont colorées. Pigments biliaires dans les urines.

Dans la nuit du 29 ou 30, délire, perte de connaissance, trépidation épileptoïde avec exagération des réflexes. Température, 36°. Pouls, 40. Ictère très intense. Matité hépatique normale.

Les jours suivants persistance de l'ictère et de l'état comateux. Le 2 décembre hématémèse. Température, 38°. Pouls à 48 le matin, saute à 130 le soir.

Comme traitement : lavements à l'eau bouillie. Applications de glace sur la tête. Injections d'huile camphrée.

Le malade meurt le 3 décembre dans le coma, 6 jours après le début de l'ictère.

Analyse d'urines : Urée, 21 grammes ; Pigments biliaires abondants. Traces d'albumine, d'acétone et d'acide B-oxybutyrique.

On n'a pas fait le dosage de l'urée dans le sang.

L'autopsie est pratiquée le 4 décembre. On constate :

— Au poumon quelques adhérences au sommet gauche.

-- Les reins sont volumineux, se décapsulant bien. Histologiquement néphrite épithéliale.

— Foie. Très atrophié : 930 gr. Histologiquement, dégénérescence graisseuse très accentuée.

Le dosage de l'arsenic dans le foie est pratiqué par M. le Professeur Morel et donne comme résultat pour 100 gr. de foie, 0 gr. 00008 d'arsenic (normalement 0,000003 au plus).

Histo-Chimie

La dernière observation que nous venons de rapporter a permis à M. le professeur Policard d'étudier, au point de vue histologique, les lésions des différents organes, consécutives à cet ictère grave post-novarsenical. Il a eu l'obligeance de nous communiquer ses documents et de nous permettre de les publier dans notre thèse.

Foie. — Macroscopiquement, atrophie jaune aiguë. Histologiquement, dégénérescence graisseuse très marquée, avec prédominance dans les régions sus-hépatiques. Au niveau des espaces portes, quelques éléments cellulaires très altérés, sans noyaux colorables. Canaux biliaires intacts.

L'étude histo-chimique des graisses mène aux conclusions suivantes :

a) En certains points, masses plus ou moins régulières de graisses neutres, d'acides gras, ou de savons (plaques colorées en noir par le Fischler), les unes mûriformes, les autres opaques, plus granuleuses. Ces masses ne s'observent pas toujours dans les

cellules ; elles semblent parfois être devenues extracellulaires, par suite de la destruction de celles-ci.

b) Dans les cellules qui persistent encore, granulations donnant les réactions des lécithines.

Rein. — Lésions portant surtout sur la zone corticale. Gros œdème intertubulaire. Tuméfaction trouble des tubuli-contorti. Pas de noyaux visibles dans les cellules de la paroi. Lumière remplie d'exsudats. En somme néphrite épithéliale aiguë.

Surrénales. — Œdème. Congestion. Dégénérescence graisseuse par plages dans la zone réticulée et les parties profondes de la fasciculée. La couche germinative est peu modifiée.

On est donc en présence d'une atrophie jaune aiguë du foie, s'il s'agit d'une dégénérescence graisseuse du type chimique polymorphe : acides gras, lipoides, graisses neutres, tant dans le foie que dans les surrénales.

Traitement

Le plus grand nombre des ictères post-novarseni-caux évoluant vers la guérison, leur traitement sera des plus simples et consistera surtout dans la médication et les prescriptions hygiéno-diététiques habituelles au cours des ictères ordinaires (lavements froids, salicylate de soude, benzoate de soude, urotropine, purgatifs légers, etc...).

Les cas légers ne demandent que quelques précautions ; les cas les plus sérieux exigent le repos au lit. On évitera tout spécialement la constipation.

Il est classique de prescrire la diète lactée. Celle-ci convient aux malades qui présentent de la fièvre, qui vomissent ou qui accusent une inappétence complète ; on donne alors du lait (le lait écrémé est généralement mieux supporté) ou du bouillon de légumes.

Dans les autres cas, on permettra une alimentation plus substantielle, avec des viandes grillées ou rôties, des légumes, en excluant les œufs, les graisses, les sauces, etc... Ce régime empêchera l'asthénie et diminuera la longueur de la convalescence.

Si l'on admet la pathogénie décrite plus haut, en ce qui concerne les ictères précoces, il semble logique alors de continuer le traitement antisyphilitique. Une grande prudence semble cependant de mise. A l'arsenic, beaucoup plus dangereux pour le foie, on préférera le mercure, en s'assurant par un examen préalable de l'état du parenchyme hépatique, pour ne pas risquer de déclancher un ictère grave, consécutif à un nouvel apport toxique au niveau d'une cellule hépatique déjà insuffisante.

En présence d'un ictère tardif, l'indication de suspendre la cure arsenicale semble formelle. On pourra essayer de favoriser l'élimination de l'arsenic par l'emploi des antidotes habituels (sesqui oxyde de fer hydraté, magnésie), par l'administration de boissons abondantes et diurétiques, par des purgatifs salins répétés.

CONCLUSIONS

I. — L'ictère est une complication que l'on rencontre de plus en plus fréquemment chez les syphilitiques traités par le novarsénobenzol.

II. — La pathogénie de cet ictère est encore mal définie. Il semble cependant que l'on peut distinguer :

a) Les ictères apparaissant dès les premières injections, survenant au cours d'une syphilis secondaire en pleine efflorescence et qui, très souvent, peuvent être considérés comme une manifestation hépatique de la syphilis ;

b) Les ictères apparaissant 1 à 3 mois après le début du traitement, les plus fréquents, consécutifs à l'action nocive de l'arsenic sur la cellule hépatique, et qui ne sont autres que des ictères toxiques arsenicaux. On peut les observer à toutes les périodes de la syphilis et même dans les parasyphilis.

III. — L'ictère post-novarsénobenzolique revêt le plus souvent la forme d'un ictère catarrhal simple. Il peut cependant varier dans sa gravité, depuis le simple subictère, jusqu'à l'ictère grave.

IV. — Les lésions constatées au niveau du foie, à la suite d'un ictère toxique mortel, consistent en atrophie jaune aiguë avec dégénérescence graisseuse du type clinique polymorphe.

Le dosage de l'arsenic dans le foie a montré une quantité anormalement élevée de ce toxique.

V. — Le traitement sera d'abord préventif. Avant d'instituer un traitement par le novarsénobenzol, on devra s'assurer de l'état du foie, et le cas échéant, du fonctionnement de la cellule hépatique.

Il consistera ensuite dans les prescriptions hygiéno diététiques et médicamenteuses habituelles.

Enfin, au cours d'un traitement par le néosalvarsan, l'ictère apparaissant, s'il s'agit d'un ictère précoce d'origine syphilitique, la médication par l'arsenic pourra être continuée, mais avec beaucoup de prudence ; s'il s'agit au contraire d'un ictère tardif d'origine toxique, cette médication sera immédiatement suspendue.

Vu :

LE DOYEN,

L. HUGOUNENQ

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
ROQUE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 17 Mars 1920.

LE RECTEUR,

PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- É. CHABROL et A. KHOURY. — L'ictère des arsénobenzols. *Paris Médical*, 13 décembre 1919, page 467.
- R. COFFINEY. — Contribution à l'étude clinique du néo-salvarsan. (Thèse Faculté de Lyon, 29 nov. 1913).
- CHEVALLIER. — Le traitement pratique de la syphilis. *Presse Médicale*, n° 43, 28 sept. 1917, page 547.
- CHEVALLIER et PAILLARD. — L'ictère post-arsénobenzolique des syphilitiques. *Journal Médical Français*, février 1920, page 72.
- DUJARDIN. — Les ictères toxiques dus au néo-salvarsan. *Journal Médical de Bruxelles*, 12 avril 1914, page 182.
- ESRACH. — Contribution au rôle du novarsénobenzol dans les ictères chez les syphilitiques et dans les dyscrasies sanguines. *Bulletins et Mémoires de la Société Méd. des Hôpitaux de Paris*, n° 37, 23 décembre 1919, page 1120.
- EMERY et A. MORIN. — Accidents des arsénobenzènes et anaphylaxie. *Paris Médical*, 24 janvier 1920, page 80.
- Marcel GARNIER et J. REILLY. — Les ictères graves primitifs : ictère grave spirochétien, ictère grave par atrophie jaune aiguë du foie. *Presse Médicale*, 1^{er} novembre 1919, page 641.
- L. GIROUX. — Les ictères de la syphilis secondaire. *Bulletin Médical*, 6 décembre 1919, page 739.
- GOLAY. — *Annales des maladies vénériennes*, janvier 1918.
- HAGUENAU et KUDELSKI. — Des ictères observés au cours du traitement par les novarsénicaux organiques. *Gazette des Hôpitaux*, 14 février 1920, page 245.
- HIRSCH. — Zwei Todesfälle nach Salvarsan. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 23 juin 1912, page 1666.
- HOFMAN. — Ikterus mit letalem Ausgang nach Salvarsan. *Munch. Med. Woch.*, 18 août 1911, p. 1773.

- JEANSELME, VERNES, RAOUL BERTRAND, MARCEL BLOCH. — Les localisations de l'arsenic dans les viscères après injections de 606. *Presse Médicale*, 22 octobre 1913, p. 887.
- KLAUSSNER. — Neber Ikterus nach Salvarsan. *Munch. Med. Woch.*, 14 mai 1911, p. 570.
- LACAPÈRE. — Le traitement de la syphilis par les composés arsenicaux. Paris, Masson, 1918.
- LÉVY BING et DUREUX. — Deux cas d'ictère consécutifs aux injections intraveineuses de Salvarsan. *Annales des Maladies vénériennes*, janvier 1912, p. 40.
- LÉVY BING, LEHNOFF WYLD, GERBAY. — Un nouveau composé arsenical : Le Sulfarsénol. *Annales des Maladies vénériennes*, septembre 1919, p. 320.
- MILIAN. — L'ictère du Salvarsan. *Annales des Maladies vénériennes*, octobre 1911, p. 728.
- L'ictère dit du Salvarsan est un ictère syphilitique. *Société Française de Dermatologie et de syphiligraphie*, 2 juil. 1914.
 - Deux cas d'ictère au cours du traitement par le néo-salvarsan. *Paris Médical*, 3 mars 1917, p. 191.
 - Trois cas d'ictère au cours du traitement à l'arsénobenzol. Leur nature syphilitique. *Bullet. et Mém. de la Société Méd. des Hôp. de Paris*, n° 28, 23 octobre 1919, p. 821.
- MOREL, MOURIQUAND et POLICARD. — Le 606, le Foie et le Rein. *Bull. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon*, séance du 4 juin 1912.
- QUÉTRAT. — De quelques réactions du foie, consécutives aux injections de salvarsan et de néo-salvarsan. Méiopragie hépatique à type mobilinurique. *Société Méd. des Hôp. de Paris*, 31 juillet 1914.
- ROMME. — L'ictère toxique des ouvriers des usines de guerre. *Presse Médicale*, 26 avril 1917, p. 243.
- SICARD, HAGUENAU et KUDELSKI. — L'ictère tardif postnovarsenical et le traitement novarsenical par petites doses répétées. *Bull. et Mém. de la Société Méd. des Hôp. de Paris*, n° 29, 30 octobre 1919, p. 880.
- UMBER. — Zur viszeralen syphilis und ihre Heilung durch salvarsan. *Münch. med. Woch.*, 21 nov. 1911, p. 2499.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	7
ETIOLOGIE	9
PATHOGÉNIE.	15
SYMPTOMATOLOGIE.	25
HISTO-CHIMIE	35
TRAITEMENT.	37
CONCLUSIONS	39

